







# Induction Magnétique et Cerveau : Entre Neuromodulation et Neurostimulation

#### **Alexandre Legros**

Bioelectromagnetics and Human Threshold Research Group,
Imaging Program, Lawson Health Research Institute, London, ON, Canada
Departments of Medical Biophysics and Medical Imaging, Western University, London, ON,
Canada

School of Kinesiology, Western University, London, ON, Canada

alegros@lawsonimaging.ca

#### The Team at Lawson

Alexandre Legros, PhD 1,2,3

Michael Corbacio, MSc 1,2

Lynn Keenliside 1

Shirin Davarpanah Jazi, PhD <sup>1,3</sup>

Alicia Allen, BSc <sup>1,3</sup>

Sébastien Villard, PhD 1,3

Cadence Maureen Baker, MSc Cand 1,3

Nicolas Bouisset, PhD Cand <sup>1,3</sup>

Terry Thompson, PhD <sup>1,2</sup>

Alex W. Thomas, PhD 1,2









Le réseau

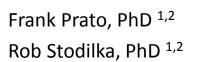












**Daniel Goulet**, PhD <sup>4</sup>

**Collaborators:** 

Jacques Lambrozo, MD<sup>5</sup>

Michel Plante, MD 4

Martine Sougues, MD<sup>5</sup>

François Deschamps, P.Eng <sup>6</sup>

Genevieve Ostiguy, MD 4

Duc Nguyen, PhD 4

Ximena Vergara, PhD, MPH <sup>7</sup>

Hayley Tripp, PhD 8

Sarah Loughran, PhD 9, 1

Julien Modolo, PhD <sup>10,1</sup>

Ilkka Laakso, PhD <sup>11</sup>

Anne Beuter, PhD 1

de l'intelligence électrique

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Lawson Health Research Institute, London (ON) Canada

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Departments of Medical Biophysics and Medical Imaging, Western University, London (ON) Canada

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> School of Kinesiology, Western University, London (ON) Canada

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Hydro-Québec, Montréal (QC) Canada

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Service des Études Médicales, EDF, Paris France

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Réseau de Transport d'Électricité, Paris France

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Electric Power Research Institute, Palo Alto (CA) USA

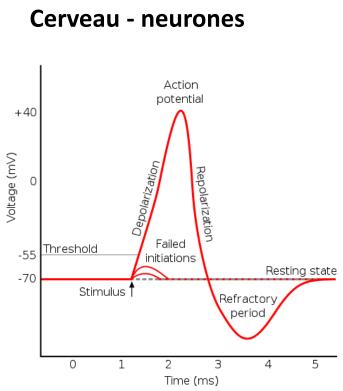
<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> NationalGrid, London UK

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> ACEBR, Wollongong, Australia

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> INSERM, Rennes France

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Aalto University, Finland

#### Cerveau, neurones, synapses - bases





- 10<sup>11</sup> (cent milliard +) neurones
- Chaque neurone a en moyenne 10 000 connexions synaptiques avec d'autres neurones (les cellules pyramidale de l'hippocampe reçoivent ≈ 15 000 synapses, Johnson and Amaral 1998)
- Estimation pour un adulte: entre 10<sup>14</sup> et 5.10<sup>14</sup> synapses (100 to 500 trillion)

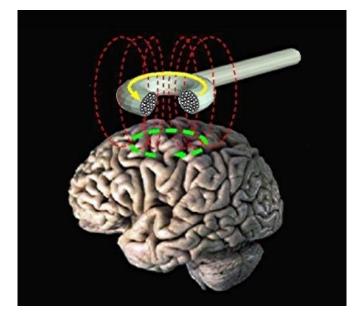
# Stimulation Magnetique Transcranienne: Neurostimulation

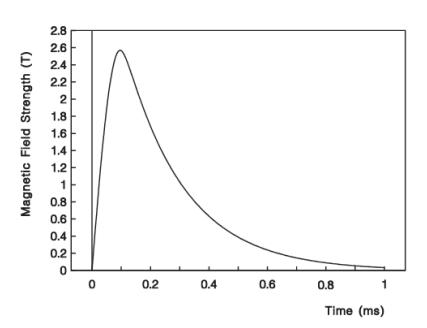


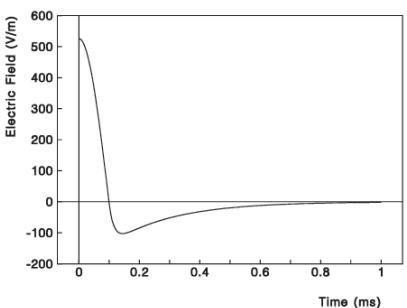
#### Stimulation Magnetique Transcranienne: Neurostimulation

#### **TMS**

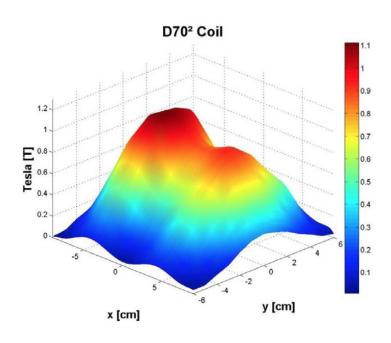
Bobine TMS Magstim 90 mm: dB/dt au-dessus de 25,000 T/s, E = plusieurs centaines de V/m (Bijsterbosch et al., 2012; Salinas et a., 2009)





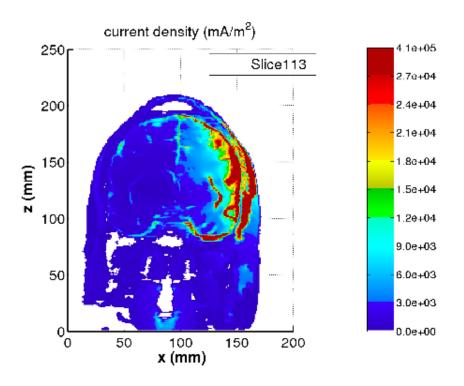


## Stimulation Magnetique Transcranienne: Neurostimulation



Distribution de Champ-B

- Magstim bobine TMS
- → Densité de courant ≈ 30 A/m²



Densité de courant estimée – Lu et al. 2007

# Exposition humaine à des CM EBF – domaine μT

Certains résultats expérimentaux suggèrent que les **CM EBF endessous de 1 mT** pourraient moduler les rythmes cérébraux, la perception de la douleur, et les fonctions cognitives et motrices chez l'humain (see reviews from Cook et al., 2002, 2004 and Di Lazzaro et al, 2013):

- Électroencéphalogramme (EEG <sup>1,2</sup>) et potentiels évoqués <sup>3</sup>
- Performances cognitives (attention sélective <sup>3</sup>, raisonnement syntactique <sup>4</sup>, vigilance <sup>4</sup>, mémoire de travail <sup>5</sup>)
- Activité motrice spontanée (oscillations posturales <sup>6</sup> et tremblement physiologique <sup>7</sup>, temps de réaction <sup>8</sup>)

<sup>5</sup>Preece et al., Int J Radiat Biol, 1998 <sup>6</sup>Thomas et al., Neuroscience Letters, 2001 <sup>7</sup>Legros et al., Med Eng and Phys, 2006

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Cook et al., Bioelectromagnetics, 2004 <sup>2</sup>Ghione et al. Neuroscience Letters, 2005 <sup>3</sup>Crasson et al., Bioelectromagnetics, 1999 <sup>4</sup>Stollery et al., Br J Ind Med, 1986

#### Exposition humaine à des CM EBF – Domaine mT

- 60 Hz, 1.8 mT (0.6 T/s): effets trouvés sur le contrôle moteur involontaire <sup>1,2</sup> (tremblement et oscillations posturales) et l'activation fonctionnelle du cerveau <sup>4,5</sup>
- 60 Hz, 3 mT (1.1 T/s): détérioration de la mémoire à court terme <sup>3</sup> et changement de l'activation fonctionnelle du cerveau dans une tâche de rotations mentale et de tapping de l'index <sup>4,5</sup>
- CM variables induits par du mouvement dans 0.5 T (1.2 T/s) et 1 T (2.4 T/s) CM statique détériore la performance neurocognitive plus particulièrement dans les tâches nécessitant des performances de mémoire de travail élevées 7
- Après un **champ pulsé** à 75 Hz, 1.8 mT pic: **7 excitabilité corticale** qui pourrait résulter d'une amélioration de la neurotransmission glutaminergique (Capone et al. 2009)

<sup>4</sup>Legros et al., PlosOne, 2015

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Legros et al., REE, 2010

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Legros et al., EJAP, 2011

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Corbacio et al., Bioelectromagnetics, 2011

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>Legros et al., Electra, 2011 <sup>6</sup>Modolo et al., IEEE Bio-Inspired Computing, 2010 <sup>7</sup>Van Nierop et al., Occup Environ Med,2012

# Exposition humaine à des CM EBF – Domaine mT

À ces niveaux d'exposition:

- Les effets ont besoin de temps pour s'exprimer, pas aigus
- Les effets persistent après l'arrêt de l'exposition
- Le CM semble moduler l'apprentissage à court terme/la mémoire de travail



Hypothèse d'une modification de la **plasticité synaptique** (suggérée également par Di Lazzaro et al. 2013) – testé avec les 'neurosciences computationelles '

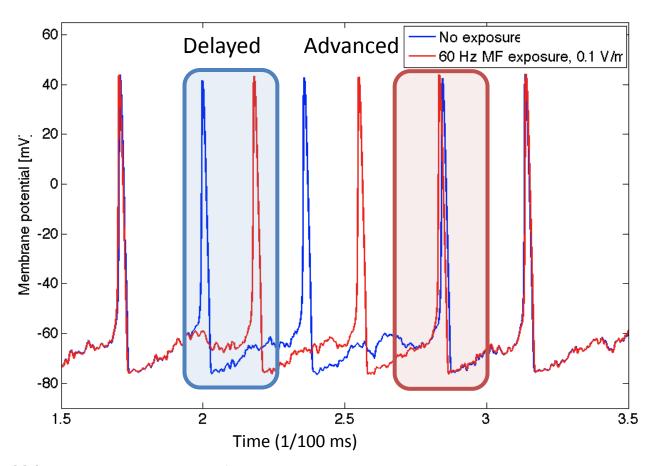
#### Exposition humaine à des CM EBF – Domaine mT

"L'idée générale est [...] que 2 cellules ou systèmes de cellules qui s'activent de manière répétée au même moment vont tendre à « s'associer », de manière à ce que l'activité de l'une facilite l'activité de l'autre"

- Plasticité synaptique = capacité des synapses de s'adapter fonctionnellement et/ou structurellement pour s'adapter en réponse à l'environnent
- Potentiation à long terme (LTP): renforcement de la transmission synaptique
- Dépression à long terme (LTD): affaiblissement de la transmission synaptique
- LTP et LTD : supports de l'apprentissage et de la mémoire
- Hebb D. O. (1949). Organisation of Behaviour. New York: Wiley.
- Neves G, Cooke SF and Bliss TV (2008) Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. Nat Rev Neurosci 9:65-75
- Martin SJ, Grimwood PD and Morris RG (2000) Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. Annu Rev Neurosci 23:649-711
- Bush D, Philippides A, Husbands P et al Spike-timing dependent plasticity and the cognitive map. Front Comput Neurosci 4:142

#### Modélisation à des CM EBF – Domaine mT

Importante forme de plasticité = STDP (Gerstner et al. Nature, 1996)

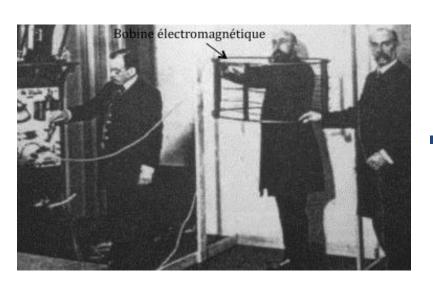


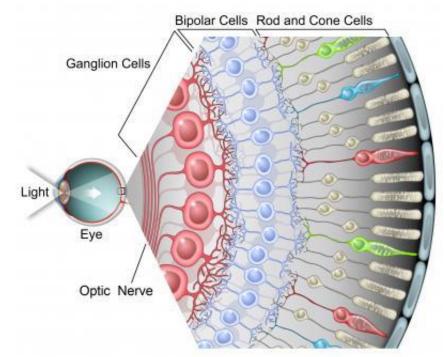
 Une différence de « spike timing » de 10 ms peut avoir des conséquences fonctionnelles significatives (Modolo et al., IEEE Bio-Inspired Computing, 2010 - see review from Caporale and Dan, Annu. Rev. Neurosci. 2008, Radman et al. J Neuroscience, 2007)

# Seuil pour un effet biologique aigu

- Effet biologique aigu le mieux établi : Magnétophosphènes (IEEE 2002, ICNIRP 2010)
- Semble être la conséquence de l'induction magnétique au niveau des neurones de la rétine

 Les neurones de la rétine font partie du système nerveux central





Premier rapport empirique:
D'Arsonval 1896

## Seuil pour un effet biologique aigu

Les magnetophosphenes sont la base des recommendations de IEEE et de l'ICNIRP

"It is the view of ICNIRP that the currently existing scientific evidence that prolonged exposure to low frequency magnetic fields is causally related with an increased risk of childhood leukemia is too weak to form the basis for exposure guidelines. Thus, the perception of surface electric charge, the direct stimulation of nerve and muscle tissue and the induction of retinal phosphenes are the only well established adverse effects and serve as the basis for guidance."

- Mais: Seuils à 60 Hz extrapolés, petite taille d'échantillon, pas de réplication, pas d'enregistrement simultané de marqueur neurophysiologique objectif
  - → Données limités et suppositions sur les phosphènes (Kavet, 2008)



Seuil pour un effet aigu systématique sur un marqueur objectif/quantifiable tel que la perception de magnétophosphènes et

l'EEG associé

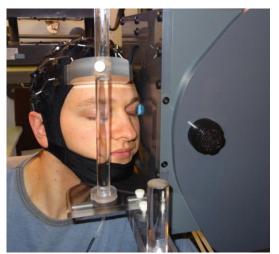
# Seuil pour un effet biologique aigu



#### Magnetophosphenes/EEG

- 0-50 mT, tous les 5 mT, 5 répétitions, ordre aléatoire, 20 Hz (N=20), 50 Hz (N=20), 60 Hz (N=20) and 100 Hz (N=20), expositions locales et globales de la tête (HSREB #18882)
- Magnétophosphènes (bouton à presser) et EEG enregistrés simultanément (analyse fréquentielle – cortex visuel)







# Seuil de Magnétophosphènes

5

3

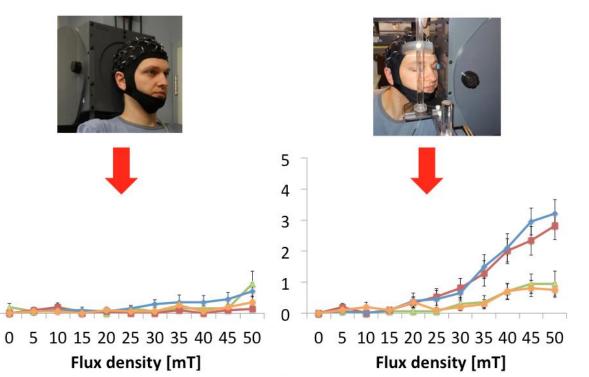
2

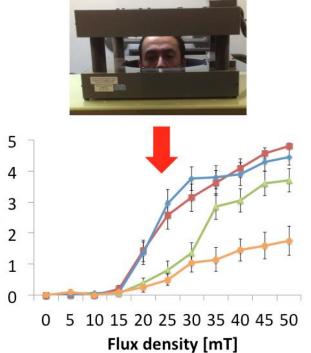
**Button press** 



- -Averaged Button Press 50 Hz
- ◆Averaged Button Press 60 Hz
- Averaged Button Press 100 Hz

**n = 81** - 4 groupes (20, 50, 60, 100 Hz)

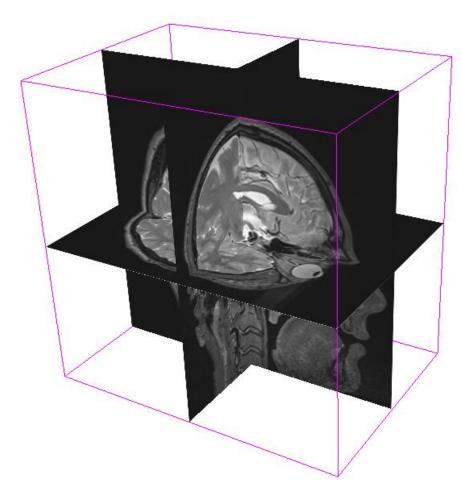


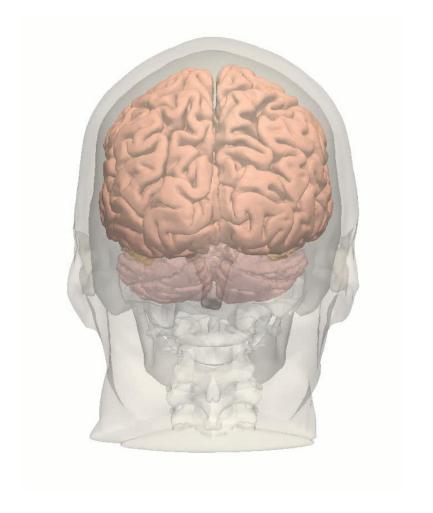


# Dosimetrie – collaboration avec Ilkka Laakso

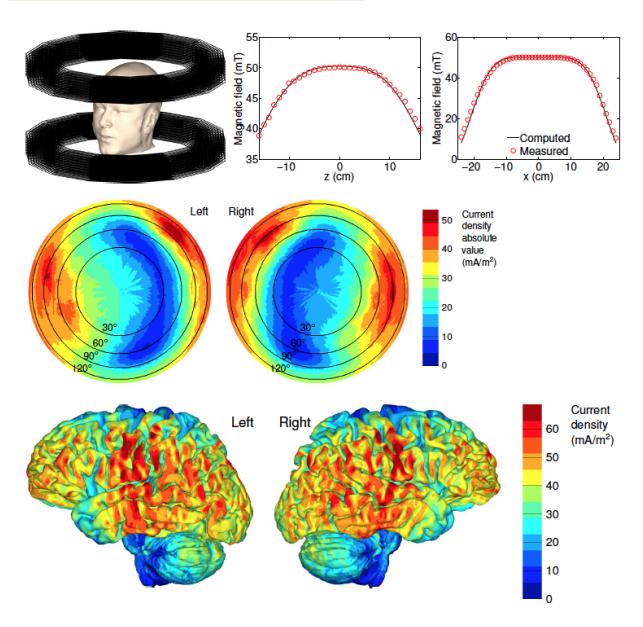
#### Model de tête réaliste

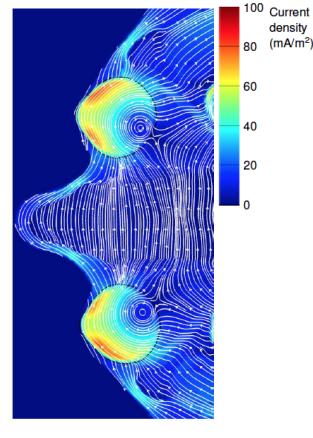
T1 and T2 MRI - Segmentation et reconstruction



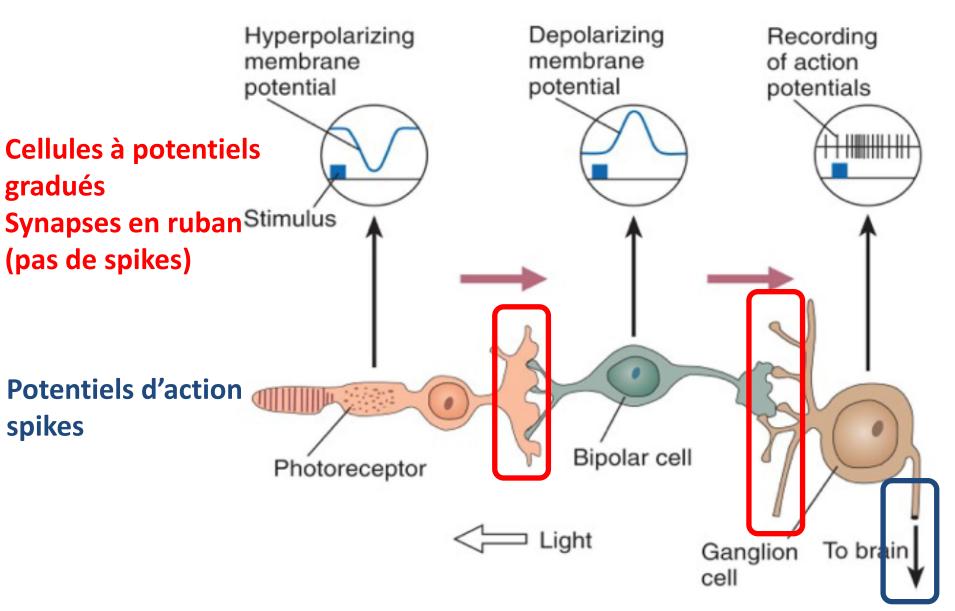


# **Dosimetrie** (50 mT à 20 Hz – Ilkka Laakso, Finland)

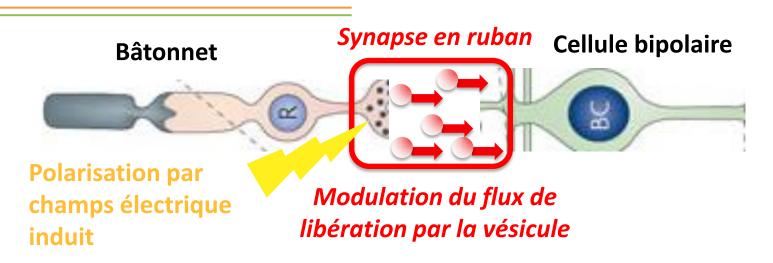




# Seuil pour un effet biologique aigu – potentiels gradués

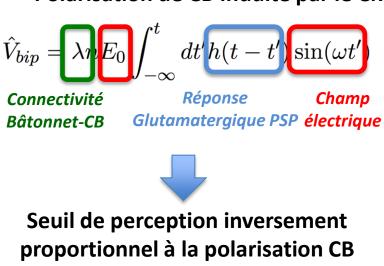


#### Modélisation – collaboration avec Julien Modolo

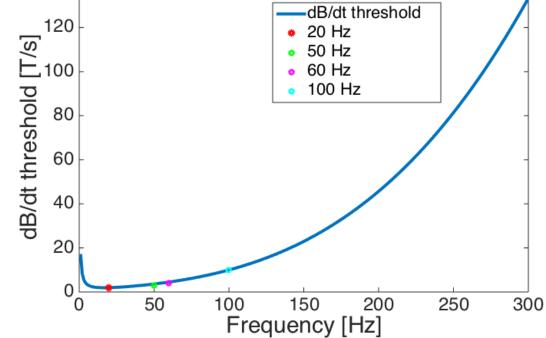


Potentiel
gradué de la
CB induit des
spikes de la
cellule
ganglionnaire

#### Polarisation de CB induite par le CM

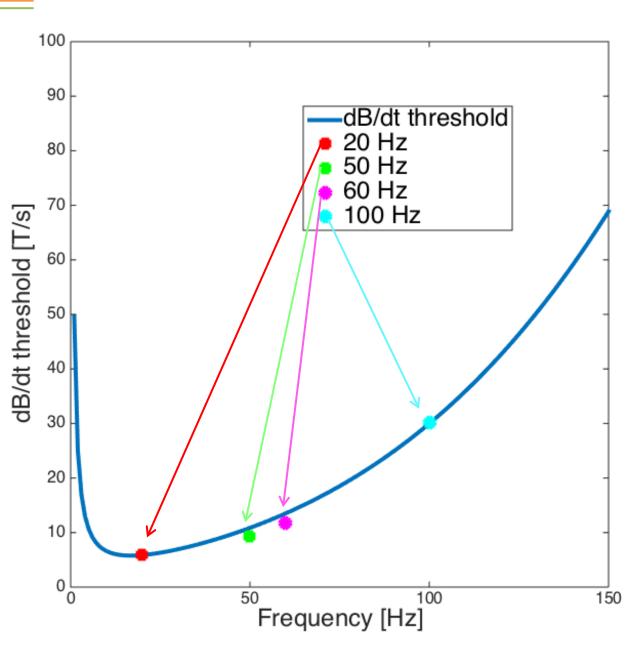


© 2016 Alexandre L



## Modélisation – Réponse en fréquence

 Réponse en fréquence similaire entre le model et les donnée humaines expérimentales (n=81)



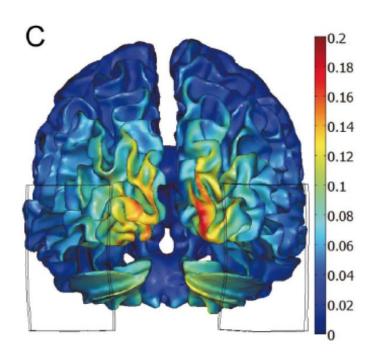
#### **Conclusion - Neuromodulation aigüe**

- Exposition occipitale : Pas de perception directe de magnétophosphènes
- Seuils les plus bas:
  - À 20 Hz: 20 mT; 2 T/s; 160 mV/m; 32 mA/m<sup>2</sup>
    Lovsund, 1980 était à 8.1 mT pour 20 Hz (8.5 mA/m<sup>2</sup> 43 mV/m (Laakso and Hirata 2012))
  - À 50/60Hz: 15-20 mT; 6 T/s; 470 mV/m; 94 mA/m²
- La perception s'estompe avec les répétitions: habituation ou conséquence de l'adaptation à l'obscurité?
- Marqueur neurophysiologique objectif: EEG Alpha en cours d'analyse en fonction des perceptions de magnétophosphènes ERP Sarah Loughran et Rodney Croft, Australia

#### Note sur autres technique de neuromodulation non-invasives

- tDCS, tACS and tRNS : Faible courants (1 to 2 mA), électrodes cutanées polarisées pour moduler l'excitabilité corticale
- Champs électriques induits de l'ordre de 0.2 to 0.3 V/m et densités de courant de l'ordre de 0.1 0.6 A/m² (Merlet et al., 2012; Salvador et al., 2012, Miranda et al., 2006)





Merlet et al., PLoS One, 2012

#### Conclusion - Neuromodulation aigüe

- Compléter la courbe de réponse en fréquence
- Les Magnétophosphènes semblent résulter des champs électriques induits, qui modulent les potentiels de membrane gradués des bâtonnets
  - → S'applique potentiellement à d'autres neurones à potentiels gradué (e.g. cellule ciliées vestibulaire), pas à des neurones à potentiels d'action
- Seuils pour d'autres comportements neurophysiologiques objectifs
  - expositions jusqu'à 100 mT (e.g. tremblement physiologique, contrôle postural/réponse vestibulaire)



Données expérimentales acquises chez l'humain utiles pour affiner les recommandations internationales et offrant de possibles transferts technologiques

#### En résumé

- Domaine du mT faible CM EBF
- 0.6 à 18 T/s testés
- 0.05 à 1 V/m
- 10 à 190 mA/m²
- Cohérence résultats avec niveaux plus élevées
- Quelques indications de possible neuromodulation
- Plasticité synaptique confirmation expe requise
- Domaine du μT CM EBF
- En-dessous de 0.6 T/s
- 0.05 mV/m
- En dessous de 10 mA/m<sup>2</sup>
- Effets inconsistants
- Indications faibles de neuromodulation possible

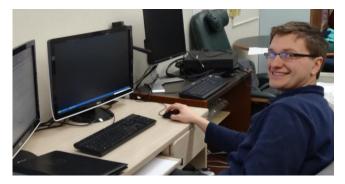
- rTMS
- Domaine du Tesla
- 25,000 T/s
- Centaines de V/m 30 A/m²
- Déclenche des potentiels d'action
- Effets cognitifs et moteurs établis
- Applications thérapeutiques existantes
- Domaine du mT haut CM EBF
- 18 T/s et au-delà
- 1 V/m et au-delà
- 190 mA/m² et au-delà
- Neuromodulation aigue Application possibles (cf. tACS)?

 $0 - 0.001 \quad 0.001 - 0.05$ 

2.5 Tesla



#### Merci!







alegros@lawsonimaging.ca



http://iutic.com







Le réseau de l'intelligence électrique

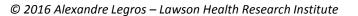




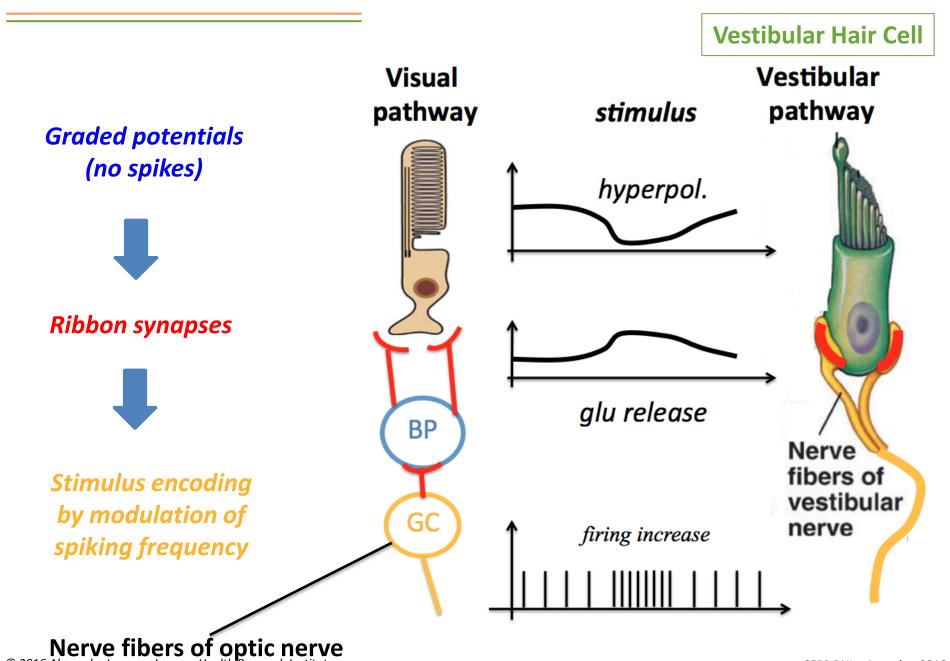








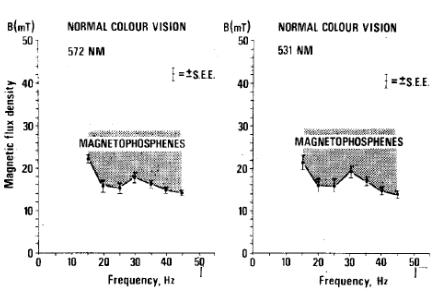
## Retinal cells and hair cells share physiological principles

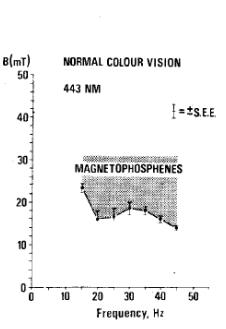


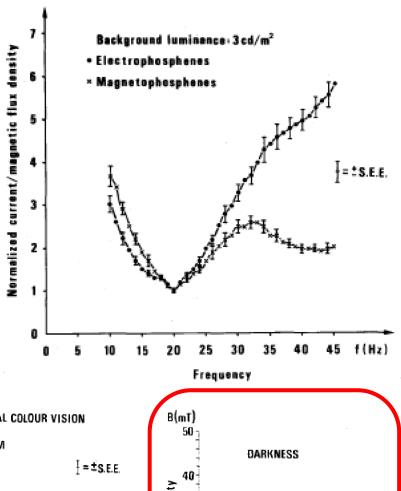
© 2016 Alexandre Legros – Lawson Health Research Institute

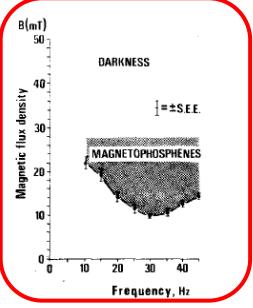
#### **Discussion**

- Magnetophosphenes
   preferably at 20 Hz? Based on
   Lövsund 1980 results not
   collected in dark conditions
- But: small groups, variability in the results, not 20 Hz in the MF dark condition









#### Discussion

- Electric stimulation (tACS): Best phosphene perception around
   10 12 Hz
- Same E-field amplitude at the cell membrane for a given frequency with electric stimulation

